



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216541
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
A 01 N 53/00

(22) Přihlášeno 10 09 80
(21) (PV 4076-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 09 79
(P 29 36 864.7)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno **31 12 81**
(45) Vydáno 15 12 84

(72)
Autor vynálezu

FUCHS RAINER dr., GALLENKAMP BERND dr., STENDEL WILHELM dr.,
WÜPPERTAL (NSR)

(73)
Majitel patentu

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

(54) Ektoparazitické prostředky a způsob výroby účinných látek

1

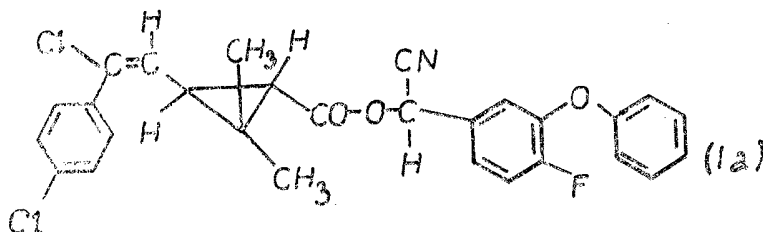
Vynález popisuje ektoparazitické prostředky obsahující jako účinnou látku $(\pm)$ - $[\alpha$ -(kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)ester $(\pm)$ -trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny, jakož i způsob výroby tohoto E-isomeru.

Je již známo, že směsi $(\pm)$ -cis- a $(\pm)$ -transforem $(\pm)$ - $[\alpha$ -(kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru 3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfe-

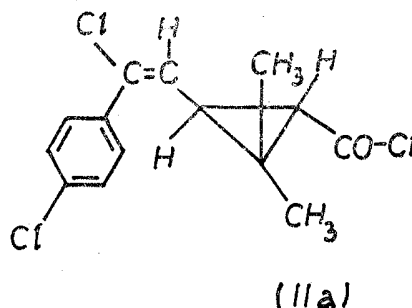
2

nyl]vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny jsou insekticidně a akaricidně účinné (viz příklad 17 DOS číslo 2 730 515).

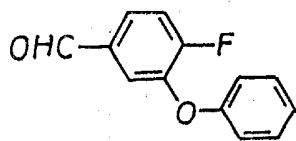
Nyní byl nalezen E-isomer $(\pm)$ - $[\alpha$ -(kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny vzorce Ia.



Novou sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce Ia je možno získat tak, že se E-isomer chloridu $(+)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]cyklopropan-1-karboxylové kyseliny vzorce IIa



nechá reagovat s 3-fenoxy-4-fluorbenzaldehydem vzorce III



(III)

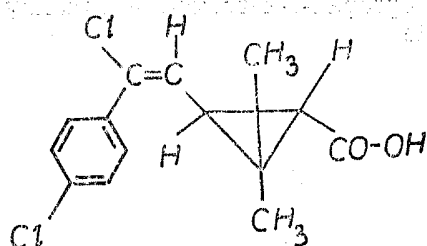
v přítomnosti nejméně ekvimolárního množství kyanidu alkalického kovu, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru o popřípadě za použití ředidel, při teplotě mezi 0 a 100 °C.

V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 216 539 je popsán ekto-parazitocidní prostředek obsahující jako účinnou látku směs E- a Z-isomerů $(\pm)$ -(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny a způsob výroby této směsi isomerů. Je pochopitelné, že individuální E-isomer podle tohoto vynálezu je možno rovněž získat o sobě známým rozštěpením výše zmíněné směsi E, Z-isomerů na jednotlivé antipody.

Nová sloučenina vzorce Ia se vyznačuje vysokou insekticidní a akaricidní účinností.

Překvapivě vykazuje nová látka podle vynálezu značně vyšší insekticidní a akaricidní, zejména ekto-parazitocidní účinnost, než z dosavadního stavu techniky známé směsi isomerů $(\alpha$ -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru 3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny.

Chlorid kyseliny shora uvedeného vzorce IIa, používaný jako výchozí materiál, není dosud v literatuře popsán. Tuto sloučeninu je možno získat tak, že se E-isomer $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny vzorce IVa



(IVa)

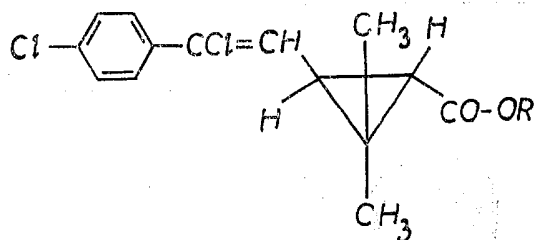
nechá reagovat s chloračním činidlem, například s thionylchloridem, popřípadě v přítomnosti ředidla, například tetrachlormethanu, při teplotě mezi 10 a 100 °C.

Kyselina vzorce IVa není dosud popsána v literatuře.

Tuto kyselinu je možno získat rozdělením $(\pm)$ -trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny na individuální E- a Z-isomery.

$(\pm)$ -trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karb-

oxylová kyselina vzorce IV se získá tak, že se odpovídající alkylester obecného vzorce



(V)

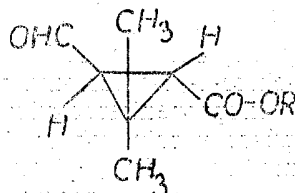
ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, obvyklým způsobem zmýdelní, například tak, že se shora zmíněný ester zahřívá s alkalickým louhem, například s vodně alkoholickým louhem sodným, na teplotu mezi 50 a 100 °C.

K zpracování reakční směsi se popřípadě alkohol oddestiluje, produkt se extrahuje rozpouštědlem nemísitelným s vodou, například methylenchloridem, a extrakční činidlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Jako příklady esterů shora uvedeného obecného vzorce V se uvádějí methylester, ethylester, n-propylester, isopropylester, n-butylester, isobutylester, sek.butylester a terc.butylester $(\pm)$ -trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]cyklopropan-1-karboxylové kyseliny.

Estery obecného vzorce V nejsou dosud v literatuře popsány. Tyto látky se získají tak, že se ester $(\pm)$ -trans-3-formyl-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny obecného vzorce VI,

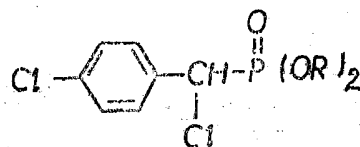


(VI)

ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nechá reagovat s esterem 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny obecného vzorce VII,



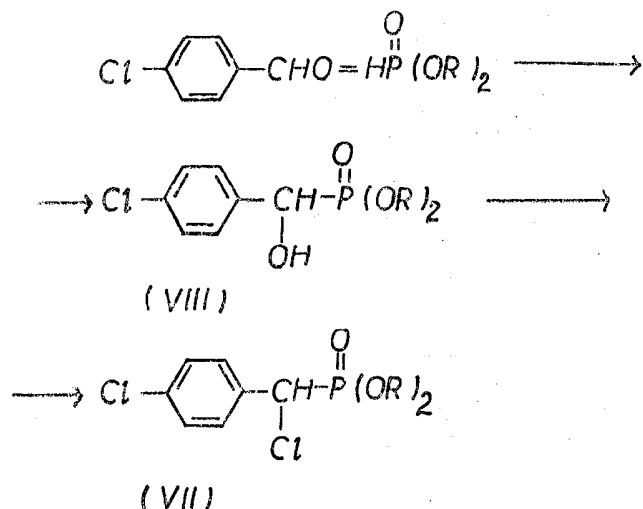
(VII)

ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti báze, například methoxidu sodného, popřípadě v přítomnosti ředidla, například ethanolu nebo/a tetrahydrofuranu, při teplotě mezi -10 a $+50$ °C.

K zpracování se reakční směs zředí vodou a extrahuje se rozpouštědlem nemísitelným s vodou, například methylenchloridem. Extrakty se vysuší, zfiltrují se a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Estery shora uvedeného obecného vzorce



Reakcí 4-chlorbenzaldehydu s estery kyseliny fosforité, například s diethylesterem kyseliny fosforité, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, například triethylaminu, při teplotě mezi 20 a 100 °C, se získají estery 4-chlor- α -hydroxybenzylfosfonové kyseliny shora uvedeného obecného vzorce VIII. Tyto estery je možno reakcí s chloračnými činidly, například s thionylchloridem, při teplotě mezi 20 a 100 °C převést na estery 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny obecného vzorce VII.

Jako příklady sloučenin obecného vzorce VII se uvádějí dimethylester, diethylester, diisopropylester a di-*sek.*butylester 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny.

Směs E,Z-isomerů $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny je možno dělit tak, že se směs E,Z-isomerů této kyseliny rozpustí v rozpouštědle nemísitelném s vodou, například v methylenchloridu, přidavkem $0,001$ až 1 , s výhodou $0,1$ až 1 ekvivalentu báze, například vodného louhu sodného, v X stupních, přičemž X je číslo o hodnotě mezi 1 a ∞ , přičemž ∞ znamená kontinuální pracovní postup, s výhodou 2 až 100 , se převede na sůl, po každém přidání báze se sůl extrahuje vodou v X stupních, jednotlivé vodné frakce se okyslí minerální kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, extrahují se rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako například methylenchloridem, každý jednotlivý extrakt se zpracuje obvyklým způsobem, například vysušením, filtrací a oddestilováním roz-

VI jsou již známy (viz DOS č. 2 615 160). Jako příklady těchto látek se uvádějí methylester, ethylester, n-propylester, isopropylester, n-butylester, isobutylester, sek.butylester a terc.butylester $(\pm)$ -trans-3-formyl-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny.

Estery 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny shora uvedeného obecného vzorce VII se připravují ze známého 4-chlorbenzaldehydu podle následujícího reakčního schématu:

pouštědla a frakce, v nichž převažuje jeden z isomerů E nebo Z (podle analýzy NMR spektroskopii), se překrystalují z organického rozpouštědla, s výhodou z uhlovodíku obsahujícího 5 až 10 atomů uhlíku.

Směs E,Z-isomerů $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny je možno dělit rovněž tak, že se směs E,Z-isomerů této kyseliny rozpustí ve vodném alkalickém louhu, například v louhu sodném, který obsahuje přesně jeden ekvivalent báze, přidavkem $0,001$ až 1 , s výhodou $0,1$ až 1 ekvivalentu minerální kyseliny v X stupních, přičemž X je číslo o hodnotě mezi 1 a ∞ , kde ∞ znamená kontinuální pracovní postup, s výhodou mezi 2 až 100 , se znovu vyrobí kyselina, po každém přidání kyseliny se provede extrakce organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, například methylenchloridem, každý jednotlivý extrakt se zpracuje obvyklým způsobem, například vysušením, filtrací a oddestilováním rozpouštědla, a frakce, v nichž převažuje jeden z isomerů E nebo Z (podle analýzy NMR spektroskopii) se překrystalují z organického rozpouštědla, s výhodou z uhlovodíku obsahujícího 5 až 10 atomů uhlíku.

3-Fenoxy-4-fluorbenzaldehyd vzorce III, který se používá jako výchozí materiál při výrobě nové sloučeniny obecného vzorce Ia, je již známý (viz DOS č. 2 709 264).

Jako kyanidy alkalických kovů, které se používají k přípravě nové sloučeniny vzorce Ia, je možno s výhodou jmenovat kyanid sodný a kyanid draselný.

Způsob výroby nové sloučeniny vzorce Ia se s výhodou provádí za použití ředidel. Jako tato ředidla přicházejí v úvahu prakticky všechna inertní organická rozpouštědla, k nimž náleží zejména alifatické a aromatické, popřípadě chlorované uhlovodíky, jako pentan, hexan, heptan, cyklohexan, benzen, toluen, xylen, methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen a o-dichlorbenzen, ethery, jako diethylether, dibutylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisopropylketon a methylisobutylketon, jakož i nitrily, jako acetonitril a propionitril.

S výhodou se z výše jmenovaných rozpouštědel používají rozpouštědla nemísitelná s vodou v kombinaci s vodou jako druhou složkou rozpouštědlového systému, tzn., že se postup provádí ve dvoufázovém systému.

V daném případě je možno používat jako katalyzátory sloučeniny, které obvykle slouží při reakcích ve vícefázových prostředcích jako pomocná činidla k fázovému přenosu reakčních složek. V dané souvislosti je možno jmenovat zejména tetraalkyl- a trialkylaralkylamoniové soli, jako například tetrabutylamoniumbromid, methyltrioktylamoniumchlorid a trimethylbenzylamoniumhydrogensulfát.

Reakční teplota se obecně udržuje mezi 0 a 100 °C, s výhodou mezi 10 a 50 °C. Reakce se obvykle provádí za normálního tlaku.

K práci způsobem podle vynálezu se vychází látky obvykle nasazují v ekvimolárních množstvích. Nadbytek některé z reakčních komponent nepřináší žádné podstatnější výhody. Reakce se obecně provádí ve vhodných rozpouštědlech, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru. Reakční směs se několik hodin míchá při potřebné teplotě, pak se k ní přidá organické rozpouštědlo, například toluen, a organická fáze se obvyklým způsobem zpracuje promytím, vysušením a oddestilováním rozpouštědla.

Nová sloučenina podle vynálezu rezultuje v olejovité formě a nelze ji destilovat bez rozkladu, čistí se však tzv. „dodestilováním“, tj. delším záhřevem za sníženého tlaku na středně zvýšenou teplotu, jímž se zbaví posledních zbytků těkavých podílů. K charakterizaci této látky slouží ¹H-NMR-spektrum.

Účinná látka podle vynálezu vykazuje při nízké toxicitě pro teplokrevně silný a rychle postupující ektoparazitocidní (insekticidní a akaricidní) účinek, zejména proti roztočům, kteří jako zvířecí ektoparaziti napadají domácí zvířata, jako hovězí dobytek, ovce a králíky. Popisovaná sloučenina se tedy velmi dobře hodí k potírání zvířecích ektoparazitů z řádu roztočů (Acarina).

Účinnou látku podle vynálezu je možno převádět na obvyklé prostředky, jako jsou roztoky, emulze, smáčitelné prášky, suspenze, prášky, popraše, pěny, pasty, rozpustné prášky, granuláty, aerosoly, koncentráty na

bázi suspenzí a emulzí, prášková mořidla o-siva, přírodní a syntetické látky impregnované účinnými látkami a enkapsulované formy v polymerních látkách.

Tyto prostředky se připravují známým způsobem, například smísením účinné látky s plnidly, tedy kapalnými rozpouštědly, zkapalněnými plyny nacházejícími se pod tlakem nebo/a pevnými nosnými látkami, popřípadě za použití povrchově aktivních činidel, tedy emulgátorů nebo/a dispergátorů nebo/a zpěňovacích činidel. V případě použití vody jako plnidla je možno jako pomocná rozpouštědla používat například také organická rozpouštědla. Jako kapalná rozpouštědla přicházejí v podstatě v úvahu: aromáty, jako xylen, toluen nebo alkylnaftaleny, chlorované aromáty nebo chlorované alifatické uhlovodíky, jako chlorbenzeny, chlorethyleny nebo methylenchlorid, alifatické uhlovodíky, jako cyklohexan nebo parafiny, například ropné frakce, alkoholy, jako butanol nebo glykol, jakož i jejich ethery a estery, dále ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon nebo cyklohexanon, silně polární rozpouštědla, jako dimethylformamid a dimethylsulfoxid, jakož i voda. Zkapalněnými plynnými plnidly nebo nosnými látkami se míní takové kapaliny, které jsou za normální teploty a normálního tlaku plynné, například aerosolové propelanty, jako halogenované uhlovodíky, jakož i butan, propan, dusík a kyslík uhlíčitý. Jako pevné nosné látky přicházejí v úvahu: přírodní kamenné moučky, jako kaolíny, alumíny, mastek, křída, křemen, attapulgit, montmorillonit nebo křemelina, a syntetické kamenné moučky, jako vysoce disperzní kyselina křemičitá, kyslík hlinitý a křemičitany. Jako pevné nosné látky pro přípravu granulátů přicházejí v úvahu drcené a frakcionované přírodní kamenné materiály, jako vápenec, mramor, pemza, sepiolit a dolomit, jakož i syntetické granuláty z anorganických a organických mouček a granuláty z organického materiálu, jako z pilin, skořápek kokosových ořechů, kukuřičných palic a tabákových stonků. Jako emulgátory nebo/a zpěňovací činidla přicházejí v úvahu neionogenní a anionické emulgátory, jako polyoxyethylenestery mastných kyselin, polyoxyethylenethery mastných alkoholů, např. alkylarylpolyglykolether, alkylsulfonáty, alkylsulfáty, arylsulfonáty a hydrolyzátory bílkovin, a jako dispergátory například lignin, sulfitové odpadní louhy a methylcelulóza.

Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat adhezíva, jako karboxymethylcelulózu, přírodní a syntetické práškové, zrnité nebo latexovité polymery, jako arabskou gumu, polyvinylalkohol a polyvinylacetát.

Dále mohou tyto prostředky obsahovat barviva, jako anorganické pigmenty, například kyslík železitý, kyslík titaničitý a ferrokyanidovou modř, a organická barviva, jako alizarinová barviva a kovová azo-

-ftalocyaninová barviva, jakož i stopové prvky, například soli železa, manganu, boru, mědi, kobaltu, molybdenu a zinku.

Koncentráty obsahují obecně mezi 0,1 a 95 % hmotnostními, s výhodou mezi 0,5 a 90 % hmotnostními účinné látky.

Účinnou látku podle vynálezu je možno používat ve formě obchodních preparátů nebo/a v aplikačních formách připravovaných z těchto preparátů.

Obsah účinné látky v aplikačních formách připravených z obchodních preparátů se může pohybovat v širokých mezích. Koncentrace účinné látky v aplikačních formách se může pohybovat od 0,0000001 až do 100 procent hmotnostních s výhodou od 0,0001 do 10 % hmotnostních.

Aplikace se provádí běžným způsobem, přizpůsobeným použité aplikační formě.

Prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známým způsobem smísením jednotlivých komponent v potřebných hmotnostních poměrech, přičemž pořadí přidávání účinných a pomocných látek obecně nehraje žádnou významnou roli.

Ve veterinární oblasti se účinná látka podle vynálezu aplikuje o sobě známým způsobem, jako orálně ve formě například tablet, kapslí, nápojů nebo granulátů, dermálně ve formě například ponořovacích lázní, postříků, prostředků k polévání (pour-on a spot-on) a pudrů, jakož i parenterálně ve formě například injekcí.

Příklad 1

Test na klíště *Boophilus microplus* (kmen Biarra, rezistentní na organofosfáty)

rozpouštědlo:

35 hmotnostních ethylenglykolmono-methyletheru

emulgátor:

35 hmotnostních dílů nonylfenolpolyglykoletheru

K přípravě vhodného prostředku se smísí 3 hmotnostní díly účinné látky se 7 díly směsi shora uvedeného rozpouštědla a emulgátoru a získaný emulgovatelný koncentrát se zředí vodou na žádanou koncentraci.

Do shora připraveného účinného prostředku se na 1 minutu ponoří plně nasáté dospělé samičky klíštěte druhu *Boophilus microplus* (rezistentní). Po ponoření vždy 10 samiček klíštěte se ošetřené exempláře přemístí do Petriho misek, jejichž dno je pokryto filtračním papírem odpovídající velikosti.

Po 10 dnech se stanoví účinnost prostředku zjištěním potlačení snůšky vajíček oproti neošetřeným kontrolním klíšťatům. Zjištěný účinek se vyjádří v %, přičemž 100 % znamená, že nebylo nakladeno žádné vajíčko, a 0 % znamená, že klíšťata kladou vajíčka v normálním množství.

Testované účinné látky, koncentrace účinných látek a dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka

Test na klíště *Boophilus microplus* (kmen Biarra, rezistentní na organofosfáty)

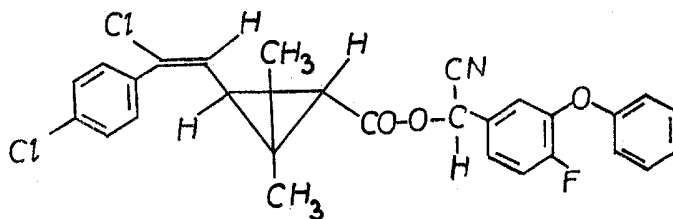
účinná látka (příklad č.)	koncentrace účinné látky (ppm)	účinek na potlačení snůšky vajíček (%)
1	10 000	100
	3 000	100
	1 000	100
	300	100
	100	> 50
	30	> 50
	10	< 50
	3	0

Přípravu účinných látek podle vynálezu ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

1,08 g (0,005 mol) 3-fenoxy-4-fluorbenzaldehydu a 1,52 g (0,005 mol) chloridu ($\pm$)-trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny se za míchání při teplotě 20 až 25 °C společně přikape k směsi 0,4 g kyanidu sodného, 0,6 ml vody, 20 ml n-hexanu a 0,1 g

tetrabutylamoniumbromidu. Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě 20 až 25 °C, pak se k ní přidá 100 ml toluenu a výsledná směs se dvakrát vytřepe vždy 60 ml vody. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Poslední zbytky rozpouštědla se odstraní krátkým dodestilováním při teplotě 60 °C za tlaku 133 Pa. Získá se ($\pm$)-(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)ester ($\pm$)-trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny vzorce



^1H -NMRspektrum (deuteriochloroform/tetramethylsilan,

hodnoty τ v ppm):

aromatické protony:

2,3 až 3,1 (multiplet, 12 H),

proton benzylového zbytku:

3,70 (singlet, 1/2 H) a 3,72 (singlet, 1/2 H),

proton vinylového zbytku:

4,16 až 4,40 (multiplet, 1 H),

protony cyklopropanového zbytku:

7,64 až 8,07 (multiplet, 1 H) a 8,39 (dublet, 1 H),

protony dimethylového seskupení:

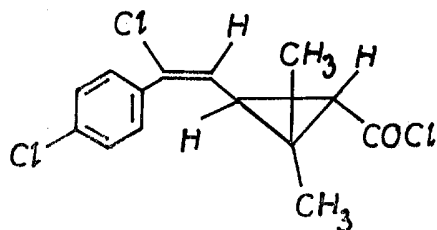
8,57 až 8,92 (multiplet, 6 H).

Následující příklady popisují přípravu výchozích látek.

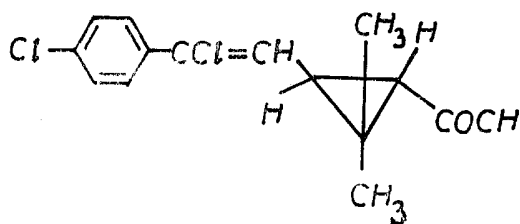
Příklad A 1

1,0 g (0,0035 mol) ($\pm$)-trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml tetramethanu a k roztoku se při teplotě 25 °C za míchání pomalu přikape 5 ml thionylchloridu. Reakční směs se ještě 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nadbytek thionylchloridu a tetrachlormethan oddestilují ve vakuu vodní vývěvy. Poslední zbytky rozpouštědla se odstraní krátkým dodestillováním za tlaku 267 Pa při teplotě lázně 60 °C.

Získá se chlorid ($\pm$)-trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylové kyseliny ve formě olejovité kapaliny. Produkt odpovídá vzorci



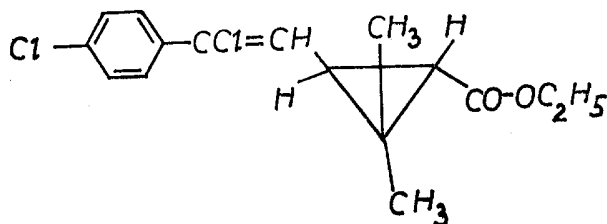
Příklad A 2



22,2 g (0,071 mol) ethylesteru ($\pm$)-trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylové kyseliny se rozpustí ve 100 ml ethanolu, k roztoku se přidá roztok 5,7 g hydroxidu sodného ve 100 mililitrech vody a směs se 4 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Ethanol se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy, zbytek se vyjme 300 ml teplé vody a extrahuje se jednou 300 ml methylenchloridu. Vodná fáze se oddělí, okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se dvakrát vždy 300 ml methylenchloridu. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Poslední zbytky rozpouštědla se odstraní krátkým dodestillováním za tlaku 267 Pa při teplotě lázně 60 °C. Získá se 15,5 g (76,6 % teorie) ($\pm$)-trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylové kyseliny ve formě viskózního oleje, který po určité době zkrystaluje a po překrystalování z acetonitrilu taje při 120 až 132 °C.

Příklad A 3

Jako výchozí materiál používaný ester obecného vzorce V je možno připravit následujícím způsobem:

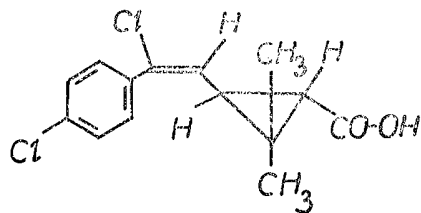


2,53 g (0,11 mol) sodíku se po částech rozpustí v 50 ml ethanolu. Po rozpuštění všeho sodíku se přidá 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu a k směsi se při teplotě 0 °C přikape za míchání 29,7 g (0,1 mol) diethylesteru 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny, rozpouštěného ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledná směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě 0 až 5 °C, načež se k ní za míchání při teplotě 0 °C přikape 17 g (0,1 mol) ethylesteru ($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-formylcyclopropanecarboxylové kyseliny, rozpouštěného ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se ještě 12 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, pak se k ní přidá 500 ml vody a výsledná směs se

extrahuje dvakrát vždy 300 ml methylenchloridu. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy a zbytek se podrobí vakuové destilaci.

Získá se 23,2 g [74,1 % teorie] ethylesteru $(\pm)$ -trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje o teplotě varu 155 až 165 °C/133 Pa.

Příklad A 4



31,6 g (0,111 mol) $(\pm)$ -trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny, o poměru isomerů E/Z = 60/40, se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu a roztok se vytřepe roztokem 0,885 g (0,022 mol) hydroxidu sodného v 50 ml vody. Vodná fáze se pak oddělí. Tento postup se opakuje ještě čtyřikrát. Získá se tak 5 frakcí vodného roztoku soli, které se vždy separátně okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahují

se vždy dvakrát 50 ml methylenchloridu. Organické fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 5 frakcí obsahujících shora uvedenou kyselinu s rozdílným poměrem isomerů E a Z. Poměr E/Z se stanovuje pomocí $^1\text{H-NMR}$ spektra.

Frakce I, tj. nejprve oddělená kyselina:

E/Z = 50/50;

Frakce V:

E/Z = 87/13.

Frakce V (5 g) se při teplotě 30 až 40 °C rozpustí v cyklohexanu. Stáním při teplotě místnosti vykristaluje $(\pm)$ -trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)-vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylová kyselina ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 138 až 139 °C. Strukturu produktu potvrzuje $^1\text{H-NMR}$ spektrum.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform/tetramethylsilan, hodnoty τ v ppm):

aromatické protony:

2,43 až 2,74 (multiplet, 4H),

proton vinylového zbytku:

4,24 (dublet, 1H),

protony cyklopropanového zbytku:

7,74 až 8,04 (multiplet, 1H) a 8,39 (dublet, 1H),

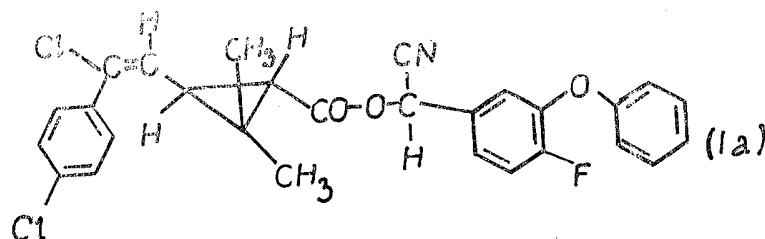
protony dimethylového seskupení:

8,73 (singlet, 6H).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Ektoparazitocidní prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje $(\pm)$ -(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)ester

$(\pm)$ -trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny vzorce Ia.



2. Způsob výroby $(\pm)$ -(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru $(\pm)$ -trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny shora uvedeného vzorce Ia, vyznačující se tím, že se chlorid $(\pm)$ -trans-3-[E-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]cyklopropan-1-karboxylové kyseliny vzorce IIa

nechá reagovat s 3-fenoxy-4-fluorbenzaldehydem v přítomnosti nejméně ekvimolárního množství kyanidu alkalického kovu, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru a popřípadě za použití ředidel, při teplotě mezi 0 a 100 °C.

